

**SEQUESTRO HEPÁTICO: descrição de um tipo de acometimento
hepático na anemia falciforme**

**HEPATIC SEQUESTRATION: description of a hepatic manifestation type
associated with sickle cell disease**

André Luigi Tarsia Botelho

Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
SEPN 707/907 - Campus Universitário - Brasília-DF, Brasil
Email: andreluigibotelho@gmail.com

Carolina Alencar Ferreira

Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
SEPN 707/907 - Campus Universitário - Brasília-DF, Brasil
Email: calencarferreira@gmail.com

Lucas Fernandes Rabelo Leão

Graduação em medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde
Residência em Clínica Médica pelo Hospital Regional da Asa Norte
Especializando em Medicina Paliativa pelo Instituto Paliar
Rua Antônio Carlos, 220, Consolação - São Paulo-SP, Brasil
Email: lucasrfleao.cm@gmail.com

Thiago Henrique Queiroz de Oliveira

Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
SEPN 707/907 - Campus Universitário - Brasília-DF, Brasil
Email: thiagoqueiroz6@gmail.com

Vitor Hugo das Chagas Souza Silva

Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
SEPN 707/907 - Campus Universitário - Brasília-DF, Brasil
Email: vitorhchagas@gmail.com

RESUMO

Palavras-chave: A anemia falciforme é uma doença genética autossômica recessiva muito prevalente em países com alta taxa de miscigenação, como o Brasil. Estima-se entre 25 mil e 30 mil brasileiros portadores da condição em homozigose e 7 milhões portadores do traço falciforme, portanto, heterozigotos. Indivíduos homozigotos ou portadores de hemoglobina S somada a outra hemoglobinopatia apresentam, ao longo da vida, complicações da doença. O envolvimento hepático está presente em 10 a 40% das complicações da anemia falciforme. Sequestro hepático agudo é uma das possíveis manifestações desse envolvimento, constituindo entidade clínica rara, de difícil reconhecimento. O quadro clínico mais frequente é dor no quadrante superior direito do abdome e hepatomegalia. Nos exames de laboratório, há evidência de anemia hemolítica por diminuição da hemoglobinememia, aumento da desidrogenase lática e da bilirrubinemia. O tratamento se baseia em analgesia e reposição volêmica que inclui transfusão de hemocomponentes, evitando hipoperfusão tecidual e coagulopatia. O objetivo do

presente trabalho consiste em relatar o caso de uma paciente do sexo feminino de 23 anos de idade, apresentando-se com tosse seca e dor torácica com uma semana de evolução e palpação dolorosa de massa no quadrante inferior direito do abdome. Os exames complementares de sangue e de imagem corroboraram a hipótese diagnóstica, além de evidenciarem atrofia de baço. A paciente evoluiu com remissão dos sintomas e do quadro de hemólise ao longo dos 17 dias de internação, durante os quais foram transfundidos um total de 6 concentrados de hemácias fenotipados. Recebeu alta com previsão de acompanhamento ambulatorial com hematologista.

Palavras-chave: anemia falciforme, sequestro hepático, tratamento

ABSTRACT

Sickle cell anemia is an autosomal recessive disorder extremely prevalent in countries with high miscegenation rates, such as Brazil. It is estimated that 25 thousand to 30 thousand of Brazilian individuals are expected to be homozygous for this condition, and another 7 million to have sickle cell trait, therefore, heterozygous. Homozygous or heterozygous carriers associated with another kind of hemoglobinopathy exhibit signs of the disease eventually in their lifetime. Hepatic involvement is present in 10 to 40% of the complications of sickle cell disease. Acute hepatic sequestration is one of the many possible manifestations of this involvement and it's known as a rare clinical entity with high diagnostic difficulty. In its clinical presentation, the most frequent findings are pain in the right upper quadrant of the abdomen and hepatomegaly. Laboratory tests demonstrate hemolytic anemia by decrease in hemoglobin levels and increase in bilirubinemia and serum lactate dehydrogenase. The treatment is based on analgesia and volume replacement including blood components transfusion, avoiding tissue hypoperfusion and coagulopathy. The goal of the present work is to report on a 23-year-old female's patient case who came in with a dry cough and thoracic pain going on one week, and pain on palpation of the right inferior abdominal quadrant. Blood and image complementary studies sustain the diagnostical hypothesis, besides demonstrating splenic atrophy. The patient progressed with symptoms and hemolysis remission throughout the 17-day hospitalization, during which she received a total of 6 phenotyped concentrated red blood cells. She was released with referral to an outpatient follow-up with a hematologist.

Keywords: sickle cell disease, hepatic sequestration, treatment

1 INTRODUÇÃO

Anemia falciforme (AF) é uma doença genética de grande relevância principalmente no continente africano, fazendo com que a doença tenha relevância epidemiológica em países com altas taxas de miscigenação, a exemplo do Brasil (Marques SR, 2017). Representa uma das condições genéticas de maior significância no Brasil, com estimativa de acometimento de 0,1 a 0,3% da população negra. O alto grau de miscigenação no país reforça essa importância. Estima-se que, no Brasil, existam 7 milhões de portadores do traço falciforme e nasçam 200.000 indivíduos com a mesma condição, anualmente. A estimativa do número de brasileiros que possuem doença falciforme está entre 25 mil e 30 mil pessoas (Souza JM, et al., 2016). A AF decorre de uma mutação de padrão autossômico recessivo (Simon E, et al., 2016) que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da extremidade N-terminal da

cadeia beta da globina, originando a hemoglobina S. Esta variante da cadeia de hemoglobina é passível de sofrer falcização, sobretudo quando exposta a condições como acidose e baixa oxigenação (Souza JM, et al., 2016). Indivíduos homozigotos para essa mutação do gene da cadeia de beta-globina (HbSS) manifestam complicações em algum momento da vida, a exemplo de crises vaso-oclusivas e infecções com risco de danos orgânicos. Heterozigotos possuem o chamado traço falciforme, sendo comumente assintomáticos (Simon E, et al., 2016; Allali S, et al., 2019), excetuando-se os casos em que a mutação S da hemoglobina coexiste com outra variante anormal desta proteína, sendo mais frequentes as combinações HbSC e HbS/ β -talassemia (Allali S, et al., 2019). Entre os órgãos intra-abdominais, o sistema hepatobiliar é um dos mais afetados durante as descompensações da doença, podendo variar desde a formação de lama biliar até insuficiência hepática aguda. O envolvimento hepático está presente em 10 a 40% dessas descompensações. (Shah R, et al., 2017).

Sequestro hepático agudo (SHA) é uma das complicações hepáticas de difícil reconhecimento. Manifesta-se clinicamente com dor no quadrante superior direito (QSD) do abdome e hepatomegalia ao exame físico. Exames laboratoriais demonstram queda da hemoglobina e do hematócrito e aumento da contagem de reticulócitos (Norris WE, 2004). Cada vez mais, complicações hepáticas são causas importantes de morbimortalidade em adultos (Allali S, et al., 2019), dando relevância crescente ao reconhecimento dessas condições (Norris WE, 2004). No presente artigo, relatamos o caso de uma paciente com AF que apresentou SHA durante uma internação hospitalar.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 23 anos, procurou atendimento médico no Hospital Regional de Santa Maria (HRSM) em Setembro de 2018 queixando-se de tosse seca há uma semana, sem período preferencial, e dor torácica anterior direita há um dia. Negou dispneia e dor em membros. Negou uso contínuo de medicações. Relatou história prévia de politransfusão (última transfusão há mais de 3 anos, à época), múltiplas crises álgicas, numerosos episódios Síndrome Torácica Aguda (STA) (sendo o último há mais de 1 ano, à época) e colecistectomia no ano de 2015. Negou etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Registros de atendimentos ambulatoriais e de internações anteriores revelaram baixa adesão ao tratamento com hidroxiureia.

Ao exame físico, apresentava-se febril, hipocorada +/4+, ictérica ++/4+, com baixa saturação de oxigênio (SpO₂) e ausculta cardíaca revelando desdobramento da segunda bulha cardíaca. Ausculta pulmonar com roncospinos na base do hemitórax esquerdo, sem demais alterações. Exame abdominal demonstrou palpação dolorosa de massa fixa no quadrante inferior direito (QID). Exames da admissão hospitalar evidenciaram anemia (hemoglobina sérica de 7,6 g/dL – o último registro dos níveis de hemoglobina, 8 meses antes desta admissão, mostrava nível sérico de 9,1 g/dL) normocítica e normocrômica com anisocitose (RDW de 17,6%), discreto aumento de transaminases (AST de 94 U/L e ALT de 80 U/L), hipocromia, drepanocitose, leucocitose sem desvio à esquerda, hiponatremia e hiperbilirrubinemia às custas da fração indireta (nível sérico de 7,96 mg/dL), sem demais alterações em exames hematológicos e de função hepática e renal. Foram solicitados exames de imagem: radiografia de tórax e ecocardiograma, que sugeriram, respectivamente, aumento da área cardíaca e hipertensão pulmonar.

Ao longo dos 8 dias seguintes e sob analgesia, a paciente apresentou melhora clínica importante, apenas com dor torácica leve ocasionalmente e dor leve à palpação do abdome difusamente, apesar da analgesia. Apesar disso e dos 3 concentrados de hemácias transfundidos ao longo do referido período, evoluiu com piora importante da anemia, chegando a níveis tão baixos quanto 3,8 g/dL. A bilirrubinemia e o nível sérico de desidrogenase láctica (DHL) se mantiveram acima do limite da normalidade, porém apresentaram decréscimo importante, traduzindo remissão do processo hemolítico.

Ainda ao longo desse período, foi solicitada tomografia computadorizada de tórax para esclarecimento dos achados imaginológicos à admissão, que evidenciou derrame pleural moderado, derrame pericárdico mínimo, cardiomegalia, hepatomegalia, baço atrófico e opacidades inespecíficas em bases pulmonares, de aspecto atelectásico.

Após 17 dias de internação hospitalar, a paciente apresentou remissão total dos sintomas. No mesmo período, foram transfundidos 6 concentrados de hemácias ao total, o que ocasionou melhora da anemia e do quadro de hemólise. Recebeu alta hospitalar no mês seguinte à internação, com encaminhamento para retomar o seguimento ambulatorial com a especialidade de hematologia.

3 DISCUSSÃO

O termo sequestro, no contexto da anemia falciforme, se refere à retenção de quantidade significativa de eritrócitos e/ou plaquetas em um órgão como consequência da poiquilocitose, ocorrendo comumente no fígado ou no baço, sendo mais frequente neste último (Allali S, et al., 2019). O acometimento hepático afeta cerca de 10% dos pacientes com anemia falciforme (Norris WE, 2004) e pode acontecer de diversas maneiras que variam entre si em termos de fisiopatologia e apresentação clínica. Ocorre tanto em indivíduos homozigotos (HbSS) quanto naqueles em que a mutação determinante da hemoglobina S é concomitante à existência de outra variante proteica, a exemplo dos indivíduos HbSC e HbS/ β -talassemia (Allali S, et al., 2019). Dentre as possíveis entidades clínicas dessa injúria orgânica estão a colestase intra-hepática, o abscesso hepático, o infarto hepático e o SHA (Banerjee S, et al., 2001).

A fisiopatologia do SHA não é plenamente esclarecida, mas existem razões pelas quais se considera o fígado um sítio passível de acometimento. Os sinusoides hepáticos são áreas em que se encontra baixa pressão parcial de oxigênio em níveis basais, o que aumenta a tendência à falcização. Ademais, pacientes falcêmicos estão cronicamente suscetíveis à colestase em decorrência da alta taxa de hemólise. A ocorrência de hiperplasia das células de Kupffer causa dilatação dos sinusoides hepáticos e, conseqüentemente, congestão vascular e falcização (Jeng MR, et al., 2003). A hepatomegalia advinda da fagocitose dos eritrócitos pelas células de Kupffer e da dilatação sinusoidal pode, ainda, exercer efeito de massa sobre a árvore biliar, agravando uma possível colestase pré-existente ou ocasionando-a (Shah R, et al., 2017).

Clinicamente, o SHA se apresenta como dor intensa de início súbito no QSD do abdome e hepatomegalia de rápida evolução. A depender do nível da queda de hemoglobina, podem haver anemia aguda sintomática (como fadiga, fraqueza muscular e palidez mucocutânea) e instabilidade hemodinâmica (Shah R, et al., 2017). Uma parcela dos pacientes também pode apresentar náuseas, vômitos, icterícia ou febre (Simon E, et al., 2016), como em quadros colestáticos em não falcêmicos.

Os dados complementares de pacientes que apresentaram SHA permitem concluir que essa entidade muito se assemelha, também em termos laboratoriais, a um quadro de colestase intra-hepática (Allali S, et al., 2019; Shah R, et al., 2017; Pecker LH, et al., 2018). De um modo geral, sempre estão presentes: anemia; contagem elevada de reticulócitos; hiperbilirrubinemia em níveis tão altos quanto 24 mg/dL às custas das duas frações de bilirrubina, mas com predomínio da fração direta (Shah R, et al., 2017; Pecker LH, et al., 2018); trombocitopenia

(Allali S, et al., 2019; Pecker LH, et al., 2018); e níveis elevados de fosfatase alcalina (Shah R, et al., 2017). O diagnóstico dessa condição, de maneira análoga ao diagnóstico do sequestro esplênico, requer clínica compatível (dor no QSD do abdome e hepatomegalia de instalação aguda, possivelmente icterícia) e queda dos níveis de hemoglobina superior a 2 g/dL em relação aos níveis basais (Allali S, et al., 2019; Srinivasan A, et al., 2019).

Analogamente ao sequestro esplênico, o manejo do SHA consiste em tratamento de suporte, tendo como pilares a analgesia e a reposição volêmica com uso de cristaloides e transfusão de hemocomponentes, visando manter a perfusão adequada e evitar distúrbios da coagulação (Shah R, et al., 2017; Srinivasan A, et al., 2019). A preferência por transfusão simples predispõe a um risco aumentado de eventos agudos relacionados à hiperviscosidade sanguínea como insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico, na medida em que eritrócitos envolvidos no sequestro, mas que não sofreram hemólise, retornam à circulação sistêmica, determinando aumento súbito dos níveis de hemoglobina e hematócrito. (Shah R, et al., 2017; Norris WE, 2004). Por essa razão, é preferível a transfusão de troca parcial (Norris WE, 2004). Até o momento, a hidroxiureia é a medicação que mais teve impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes, auxiliando no tratamento e reduzindo a incidência de crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, número de internações, tempo de hospitalização e a taxa de mortalidade (Marques SR, 2017). Esta droga apresenta diversos efeitos na fisiopatologia da doença falciforme, como aumento dos níveis de hemoglobina fetal (menos suscetível à falcização), diminuição da aderência de leucócitos, eritrócitos e plaquetas ao endotélio vascular, diminuição da viscosidade sanguínea e vasodilatação (Marques SR, 2017; Banerjee S, et al., 2001). Apesar disso, não há evidência de vantagens do uso de hidroxiureia na abordagem do SHA (Norris WE, 2004) ou das demais manifestações hepatobiliares (Shah R, et al., 2017). Naqueles indivíduos falcêmicos que apresentam falência hepática, independente da etiologia do acometimento, o transplante hepático é uma opção terapêutica (Banerjee S, et al., 2001).

REFERÊNCIAS

1. Marques, Sérgio Reis. Antígenos eritrocitários e aloimunização em uma coorte de pacientes portadores de anemia falciforme. Aracaju, SE, 2017. Monografia (Graduação em Medicina) - Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2017
2. Souza, Janaina Martins et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. *Revista Transformar*, nº 8 (2016), p. 162-178, 2016.

3. Simon, Erica; Long, Brit; Koyfman, Alex. Emergency medicine management of sickle cell disease complications: an evidence-based update. *The Journal of emergency medicine*, v. 51, n. 4, p. 370-381, 2016.
4. Allali, Slimane et al. Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease: a retrospective review of medical records from 616 patients. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 9, p. 1481, 2019.
5. Shah, Rushikesh; Taborda, Cesar; Chawla, Saurabh. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: a review. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, v. 8, n. 3, p. 108, 2017.
6. Norris, William E. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*, v. 96, n. 9, p. 1235, 2004.
7. Banerjee, Subhas; Owen, Charles; Chopra, Sanjiv. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology*, v. 33, n. 5, p. 1021-1028, 2001.
8. Jeng, Michael R. et al. Resolution of chronic hepatic sequestration in a patient with homozygous sickle cell disease receiving hydroxyurea. *Journal of pediatric hematology/oncology*, v. 25, n. 3, p. 257-260, 2003.
9. Pecker, Lydia H. et al. Diverse manifestations of acute sickle cell hepatopathy in pediatric patients with sickle cell disease: a case series. *Pediatric blood & cancer*, v. 65, n. 8, p. e27060, 2018.
10. Srinivasan, Aditya; Gourishankar, Anand. A Differential Approach to an Uncommon Case of Acute Anemia in a Child With Sickle Cell Disease. *Global pediatric health*, v. 6, p. 2333794X19848674, 2019.